

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 180**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/131 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2006 E 06803523 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 1931350**

54 Título: **Administración de inhibidores de dipeptidil peptidasa**

30 Prioridad:

14.09.2005 US 717558 P

15.05.2006 US 747273 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.02.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**CHRISTOPHER, RONALD, J y
COVINGTON, PAUL**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 445 180 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Administración de inhibidores de dipeptidil peptidasa

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos usados para inhibir dipeptidil peptidasa IV.

10 **Descripción de la técnica relacionada**

La dipeptidil peptidasa IV (nomenclatura de enzimas de la IUBMB Enzima EC.3.4.14.5) es una proteína de la membrana de tipo II que se ha referido en la bibliografía por una amplia variedad de nombres que incluyen DPP4, DP4, DAP-IV, FAP β , proteína 2 complejante de adenosina desaminasa, proteína de unión a adenosina desaminasa (ADA β), dipeptidil aminopeptidasa IV; Xaa-Pro-dipeptidil-aminopeptidasa; Gly-Pro naftilamidasa; postprolina dipeptidil aminopeptidasa IV; antígeno de linfocitos CD26; glucoproteína GP110; dipeptidil peptidasa IV; glucilprolina aminopeptidasa; glucilprolina aminopeptidasa; X-prolil dipeptidil aminopeptidasa; pep X; antígeno de leucocitos CD26; glucilprolil dipeptidilaminopeptidasa; dipeptidil-péptido hidrolasa; glucilprolil aminopeptidasa; dipeptidil-aminopeptidasa IV; DPP IV/CD26; amino acil-prolil dipeptidil aminopeptidasa; molécula desencadenante de linfocitos T Tp103; X-PDAP. La dipeptidil peptidasa IV se denomina en el presente documento "DPP-IV".

La DPP-IV es una serina aminodipeptidasa no clásica que elimina dipéptidos de Xaa-Pro del extremo amino (extremo N) de polipéptidos y proteínas. La lenta liberación dependiente de DPP-IV de dipéptidos del tipo X-Gly o X-Ser también se ha informado para algunos péptidos que se producen naturalmente.

La DPP-IV se expresa constitutivamente sobre células epiteliales y endoteliales de una variedad de tejidos diferentes (intestino, hígado, pulmón, riñón y placenta), y también se encuentra en fluidos corporales. La DPP-IV también se expresa en linfocitos T en circulación y se ha mostrado que es sinónima al antígeno de superficie de célula, CD-26.

La DPP-IV es responsable de la escisión metabólica de ciertos péptidos endógenos (GLP-1 (7-36), glucagón) *in vivo* y ha demostrado actividad proteolítica contra una variedad de otros péptidos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

GLP-1 (7-36) es un péptido de 29 aminoácidos derivado por procesamiento postraduccional del proglucagón en el intestino delgado. La GLP-1 (7-36) tiene múltiples acciones *in vivo* que incluyen la estimulación de la secreción de insulina, inhibición de la secreción de glucagón, la promoción de saciedad y la ralentización del vaciamiento gástrico. Basándose en su perfil fisiológico, se cree que las acciones de GLP-1 (7-36) son beneficiosas en la prevención y tratamiento de diabetes de tipo II y posiblemente obesidad. Por ejemplo, se ha encontrado que la administración exógena de GLP-1 (7-36) (infusión continua) en pacientes diabéticos es eficaz en esta población de pacientes. Desafortunadamente, la GLP-1 (7-36) es rápidamente degradada *in vivo* y se ha mostrado que tiene una corta semivida *in vivo* ($t_{1/2}=1,5$ minutos).

Basándose en un estudio de ratones de DPP-IV inactivado genéticamente criados y en estudios *in vivo* / *in vitro* con inhibidores selectivos de DPP-IV, se ha mostrado que la DPP-IV es la enzima degradadora primaria de GLP-1 (7-36) *in vivo*. La GLP-1 (7-36) es degradada por DPP-IV eficazmente a GLP-1 (9-36), que se ha especulado que actúa de antagonista fisiológico para GLP-1 (7-36). Por tanto, se cree que la inhibición de DPP-IV *in vivo* es útil para potenciar niveles endógenos de GLP-1 (7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1 (9-36). Así, se cree que los inhibidores de DPP-IV son agentes útiles para la prevención, retraso de la progresión y/o tratamiento de afecciones mediadas por DPP-IV, en particular diabetes y más particularmente diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia diabética, afecciones de intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de glucosa en plasma alterada en ayunas (IFG), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito y obesidad.

Se ha mostrado que varios compuestos inhiben DPP-IV. Sin embargo, todavía existe una necesidad de nuevos inhibidores de DPP-IV y procedimientos de administración de tales inhibidores para el tratamiento de enfermedad.

55 **Sumario de la invención**

Según la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas.

En una realización se proporciona una composición farmacéutica que se formula en una forma de dosis única en la que tal forma de dosis única comprende entre 5 mg y 250 mg de compuesto I, con la excepción de las siguientes composiciones: (a) una composición farmacéutica formulada para administración por vía oral que comprende 10 a 100 mg de compuesto I, 105 mg de ácido cítrico monohidratado, 18 mg de hidróxido sódico, un aroma y agua hasta 100 ml; y (b) una composición farmacéutica formulada para administración intravenosa que comprende 5 a 10 mg de compuesto I, 1,05 mg de ácido cítrico monohidratado, 0,18 mg de hidróxido sódico, una cantidad suficiente de dextrosa monohidratada para hacer la formulación isotónica y agua hasta 1 ml. Opcionalmente, la composición contiene entre 10 mg y 200 mg de compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg de compuesto I y

opcionalmente entre 10 mg y 100 mg de compuesto I. En variaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg de compuesto I. La estructura del compuesto I se describe más adelante.

- 5 En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto I y uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I en una forma de dosis única. El compuesto I está presente en la forma de dosis única en una cantidad de dosificación entre 5 y 250 mg de compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg de compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg de compuesto I, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg de compuesto I. En variaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg de compuesto I.

La combinación del compuesto I con uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I proporciona excelentes efectos tales como 1) potenciamiento en efectos terapéuticos del compuesto I y/o los compuestos antidiabéticos; 2) reducción en efectos secundarios del compuesto I y/o los compuestos antidiabéticos; y 3) reducción en una dosis de compuesto I y/o los compuestos antidiabéticos.

Según la realización anterior, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica pueden seleccionarse opcionalmente del grupo que consiste en moduladores de la ruta de sensibilización a la insulina, compuestos que influyen en una producción de glucosa hepática desregulada, potenciadores de la sensibilidad a la insulina y potenciadores de la secreción de insulina.

También según la realización anterior, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica pueden seleccionarse opcionalmente del grupo que consiste en inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa, inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, antagonistas de receptores de glucagón, inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxinasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa, inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciamiento gástrico, activadores de glucocinasa, agonistas de receptores de GLP-1, agonistas de receptores de GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metformina, insulina y antagonistas α_2 -adrenérgicos.

También según la realización anterior, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica pueden seleccionarse opcionalmente del grupo que consiste en inhibidores de GSK-3, agonistas del receptor X retinoide, agonistas de beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidindionas antidiabéticas, agonistas de PPAR gamma tipo no gliatazona, agonistas duales de PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos que contienen vanadio antidiabético y biguanidas.

También según la realización anterior, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica pueden ser opcionalmente tiazolidindionas seleccionadas del grupo que consiste en (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona, bis[4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil]metano, 5-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil]tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidin-2,4-diona y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen metformina. En una variación particular, la metformina en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En otra variación particular, la metformina en esta combinación comprende una sal de HCl de metformina. En otra variación particular adicional, la metformina en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 125 y 2550 mg. En otra variación más, la metformina en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 250 y 2550 mg.

En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más derivados de sulfonilurea.

En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado del grupo que consiste en glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la

composición farmacéutica incluyen glimepirida.

5 En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado del grupo que consiste en hormonas incretinas o miméticos de las mismas, antagonistas de receptores de imidazolina de células beta y secretagogos de insulina de acción corta.

En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen insulina.

10 En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más agonistas de GLP-1.

En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más derivados de D-fenilalanina antidiabéticos.

15 En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado del grupo que consiste en repaglinida, mitiglinida y nateglinida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen sal de calcio de mitiglinida hidratada.

20 En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más inhibidores de la alfa-glucosidasa.

25 En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado del grupo que consiste en acarbosa, voglibosa y miglitol, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen voglibosa. En otra variación, la voglibosa en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 0,1 y 1 mg.

30 En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen rosiglitazona, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una variación, la rosiglitazona en esta combinación comprende una sal de maleato de rosiglitazona.

35 El uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica también pueden ser opcionalmente tesaglitazar, muraglitazar o naveglitazar, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen pioglitazona, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una variación particular, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal de HCl de pioglitazona. En otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 7,5 y 60 mg. En otra variación particular adicional, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 15 y 45 mg.

45 En otra variación, el uno o más compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen metformina y pioglitazona. En una variación particular, la pioglitazona en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal de HCl de pioglitazona. En otra variación particular adicional, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 7,5 y 60 mg. En otra variación particular más, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 15 y 45 mg. En otra variación de cada una de las variaciones anteriores, la metformina en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En todavía otra variación, la metformina en esta combinación comprende una sal de HCl de metformina. En todavía otra variación, la metformina en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 125 y 2550 mg. En todavía otra variación, la metformina en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 250 y 2550 mg.

55 Con respecto a cada una de las realizaciones anteriores y variaciones de las mismas con respecto a composiciones farmacéuticas, el compuesto I puede administrarse como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En variaciones particulares, el compuesto I se administra como una sal de benzoato o una sal de toluenosulfonato o una sal de ácido clorhídrico del compuesto I.

60 También con respecto a cada una de las realizaciones anteriores y variaciones de las mismas con respecto a composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede ser opcionalmente una forma de dosis única adaptada para administración por vía oral, opcionalmente una formulación sólida adaptada para administración por vía oral, y opcionalmente un comprimido o cápsula adaptada para administración por vía oral. La formulación farmacéutica también puede ser una formulación de liberación prolongada adaptada para administración por vía oral.

65

También con respecto a cada una de las realizaciones anteriores y variaciones de las mismas con respecto a composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede emplearse opcionalmente para prevenir o tratar afecciones mediadas por DPP-IV tales como diabetes y más particularmente diabetes mellitus de tipo 2; dislipidemia diabética; intolerancia a la glucosa (IGT); glucosa en plasma alterada en ayunas (IFG); acidosis metabólica; cetosis; 5 regulación del apetito; obesidad; complicaciones asociadas a diabetes que incluyen neuropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad renal; hiperlipidemia que incluye hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia e hiperlipidemia postprandial; arteriosclerosis; hipertensión; infarto de miocardio, angina de pecho, infarto cerebral, apoplejía cerebral y síndrome metabólico.

10 También se proporcionan kits que comprenden múltiples dosis de la composición farmacéutica según la presente invención.

En una variación, los kits comprenden además instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado de enfermedad para el que la composición farmacéutica va a administrarse, información de almacenamiento para la composición farmacéutica, información de dosificación e 15 instrucciones referentes a cómo administrar la composición farmacéutica.

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden múltiples dosis de la composición farmacéutica según la presente invención. En una variación, los artículos de fabricación comprenden además materiales de 20 envasado tales como un recipiente para alojar las múltiples dosis de la composición farmacéutica y o una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado de enfermedad para el que el compuesto va a administrarse, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición.

25 Se observa con respecto a todas las realizaciones anteriores que las realizaciones deben interpretarse como que son de extremos abiertos en el sentido de que las composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación pueden incluir adicionalmente otros materiales que incluyen otros materiales farmacéuticamente activos.

30 Breve descripción de las figuras

La figura 1 proporciona una tabla que resume el criterio de valoración principal de eficacia medido tras el desayuno en el estudio de doble ciego controlado por placebo de dosis repetida multicéntrico descrito en el ejemplo 3.

35 La figura 2 proporciona una tabla que resume resultados de HbA_{1c} por tratamiento y por momento de tiempo en el estudio de doble ciego controlado por placebo de dosis repetida multicéntrico descrito en el ejemplo 3.

La figura 3 proporciona una tabla que resume resultados de fructosamina en ayunas por tratamiento y por momento de tiempo en el estudio de doble ciego controlado por placebo de dosis repetida multicéntrico descrito en el ejemplo 40 3.

La figura 4 ilustra el efecto observado que tiene la administración del compuesto I sobre una actividad de DPP-IV en plasma del paciente.

45 Definiciones

A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones deben tener los siguientes significados para los fines de la presente solicitud.

50 “Enfermedad” incluye específicamente cualquier afección insana de un animal o parte del mismo e incluye una afección insana que puede producirse por, o incidente a, terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los “efectos secundarios” de tal terapia.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo no deseable e incluye aquella que es aceptable 55 para uso veterinario, además de uso farmacéutico humano.

“Sales farmacéuticamente aceptables” significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, 60 ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*- 65 clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilbis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico),

ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *terc*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de base que pueden formarse cuando los protones del ácido presentes pueden reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Bases inorgánicas aceptables incluyen, pero no se limitan a, hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Bases orgánicas aceptables incluyen, pero no se limitan a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

“Tratamiento” o “tratar” significan cualquier administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto e incluye:

(1) prevenir que se produzca la enfermedad en un animal que puede tener predisposición a la enfermedad, pero todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad,

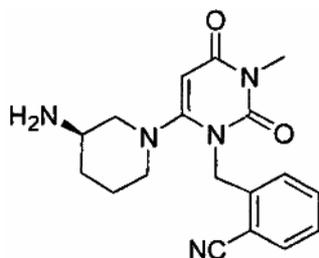
(2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando una patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener adicionalmente el desarrollo de la patología y/o sintomatología), o

(3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

25 Descripción detallada de la invención

1. 2-[[6-[(3R)-3-AMINO-1-PIPERIDINIL]-3,4-DIHI-DRO-3-METIL-2,4-DIOXO-1(2H)-PIRIMIDINIL]METIL]-BENZONITRIL Y COMPOSICIONES DEL MISMO

La presente invención se refiere generalmente a la administración de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo (denominado en el presente documento el “compuesto I”) cuya estructura se proporciona a continuación.



El ejemplo 1 describe un procedimiento para sintetizar el compuesto I. Se observa que pueden usarse otros procedimientos para sintetizar el compuesto I como se apreciaría por un experto habitual en la materia.

El compuesto I puede administrarse en su forma de base libre y también puede administrarse en forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten *in vivo* en la forma de base libre del compuesto I. Por ejemplo, está dentro del alcance de la presente invención que el compuesto I pueda estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable derivada de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos muy conocidos en la técnica. Como se usa en el presente documento, el compuesto I pretende englobar sales, hidratos y profármacos del compuesto I, a menos que se especifique de otro modo.

Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I confiere preferentemente propiedades farmacocinéticas mejoradas con respecto a la forma de base libre del compuesto I. Sales farmacéuticamente aceptables pueden también conferir inicialmente propiedades farmacocinéticas deseables al compuesto I que no poseía previamente, y pueden incluso afectar positivamente la farmacodinámica del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

Ejemplos particulares de sales, hidratos y profármacos del compuesto I incluyen, pero no se limitan a, formas de sal formadas por ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, hidrácidos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; alquil y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Otras sales de adición de ácido incluyen, pero no se limitan a: adipato, alginato, arginato, aspartato,

bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato.

En una variación, el compuesto I se administra como la forma de sal de benzoato, toluenosulfonato o de clorhidrato del compuesto I. El ejemplo 1 describe la preparación de las formas de sal de benzoato, toluenosulfonato y de clorhidrato del compuesto I.

2. ADMINISTRACIÓN Y USO DEL COMPUESTO I

En el presente documento se describe un procedimiento que comprende administrar el compuesto I a un paciente a una dosis diaria de entre 5 mg/día y 250 mg/día del compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso basado en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). Cantidades de dosificación específicas que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg del compuesto I por día. Se observa que, a menos que se especifique específicamente de otro modo, el compuesto I puede administrarse en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las cantidades de dosificación e intervalos en el presente documento se proporcionan siempre basadas en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I.

El compuesto I puede administrarse por cualquier vía de administración. En realizaciones particulares, sin embargo, el compuesto I puede formularse de manera que se administre por vía oral. Este tipo de administración es ventajosa porque es fácil y puede ser autoadministrada por el paciente.

El compuesto I puede administrarse una o más veces al día. Una ventaja de la presente invención, sin embargo, es que el compuesto I puede administrarse eficazmente a los niveles de dosificación especificados en el presente documento una vez al día y también puede administrarse como una forma de dosificación unitaria una vez al día. Pudiendo administrarse el compuesto I a los niveles de dosificación especificados en el presente documento solo una vez al día y por vía oral, es más fácil para los pacientes de autoadministrar el compuesto I, mejorando así el cumplimiento de uso entre pacientes que requieren inhibición *in vivo* de la actividad de DPP-IV.

Ventajosamente, el compuesto I es adecuado para uso continuo prolongado y puede administrarse a pacientes durante un periodo de tiempo prolongado. Por consiguiente, el procedimiento puede realizarse administrando el compuesto I a un paciente cada día (opcionalmente 1 vez al día) durante un periodo de al menos 1 mes, opcionalmente durante al menos 3 meses y, si fuera necesario, opcionalmente durante la duración del perfil de enfermedad del paciente. Debido a los efectos inhibidores de DPP-IV de acción prolongada del compuesto I, se prevé que pueda emplearse una pauta de dosificación menos frecuente de una vez al día.

Ventajosamente, el compuesto I puede administrarse en cualquier momento durante el día. Opcionalmente, el compuesto I se administra diariamente una vez al día produciéndose la administración por la mañana antes de las comidas. Debido a que el compuesto I puede estimular la secreción de insulina cuando el nivel de glucosa en sangre alcanza niveles superiores a 100 mg/dl, puede ser beneficioso tener el compuesto I en circulación sistémica antes de que se produzca postprandialmente una elevación en los niveles de glucosa en sangre.

El compuesto I puede administrarse a cualquier paciente que se beneficiaría de una evolución del tratamiento que conduce a la reducción de actividad de DPP-IV *in vivo*. La figura 1 ilustra y el ejemplo 3 describe el efecto observado que tiene administrar el compuesto I sobre una actividad de DPP-IV en plasma del paciente después de 14 días a niveles de dosificación de 25 mg/día, 100 mg/día y 400 mg/día.

Como puede apreciarse de los datos mostrados en la figura 4, administrando el compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en el presente documento, el compuesto I puede usarse eficazmente con respecto a estados de enfermedad en los que se desea reducir la actividad de DPP-IV en plasma del paciente más del 60%, opcionalmente más del 70%, y opcionalmente más del 80%. Específicamente, cuando se administran al menos 25 mg de compuesto I, la actividad de DPP-IV en plasma del paciente puede reducirse más del 60% con respecto al nivel inicial durante un periodo de al menos al menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e incluso 24 horas tras la administración.

Ejemplos de aplicaciones particulares para administrar el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, la prevención, retraso de la progresión y/o tratamiento de afecciones mediadas por DPP-IV, en particular diabetes y más particularmente diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia diabética, intolerancia a la glucosa (IGT), glucosa en plasma alterada en ayunas (IFG), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito, obesidad y complicaciones asociadas a diabetes que incluyen neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad inflamatoria del intestino,

enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral, síndrome del intestino corto y enfermedad renal. Las afecciones mediadas por DPP-IV incluyen adicionalmente hiperlipidemia tal como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia e hiperlipidemia postprandial; arteriosclerosis; hipertensión; infarto de miocardio, angina de pecho, infarto cerebral, apoplejía cerebral y síndrome metabólico.

5 Se cree que la administración del compuesto I a pacientes diabéticos tipo I o tipo II tras un tratamiento mínimo de al menos 30 días mejorará una o más mediciones cardiovasculares. Ejemplos de mediciones cardíacas que pueden mejorarse incluyen, pero no se limitan a, una disminución en la tensión arterial sistólica media, un aumento en colesterol HDL, mejora en la relación de LDL/HDL y una reducción en triglicéridos.

10 También se cree que la administración del compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos a pacientes diabéticos tipo I o tipo II tras un tratamiento mínimo de al menos 30 días mejorará una o más mediciones cardiovasculares. Ejemplos de mediciones cardíacas que pueden mejorarse incluyen, pero no se limitan a, una disminución en la tensión arterial sistólica media, un aumento en colesterol HDL, mejora en la relación de LDL/HDL y una reducción en triglicéridos.

15 En una variación, el compuesto I se administra a un paciente con diabetes de tipo 2. Los pacientes que reciben el compuesto I también pueden tener un mal funcionamiento en la secreción de insulina de islotes pancreáticos en vez de pacientes que han desarrollado resistencia a insulina en tejidos/órganos sensibles a insulina periféricos.

20 Ventajosamente, administrar el compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en el presente documento también puede usarse para tratar pacientes que son prediabéticos. Se cree que administrar el compuesto I en un paciente que es prediabético sirve para retrasar el desarrollo de diabetes de tipo II en ese paciente. El aumento sostenido de glucosa en sangre desensibiliza la función de islotes pancreáticos y altera la secreción de insulina. Mejorando los niveles de AMP cíclico y la dinámica del calcio en células beta, las células activan genes que reparan los componentes celulares lesionados y son menos vulnerables a toxicidad de la glucosa.

25 Se espera que administrar el compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en el presente documento tenga un intervalo de efectos biológicos deseados *in vivo*. Por ejemplo, el administrar el compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en el presente documento reduce el nivel de glucosa en sangre del paciente cuando se compara con control de placebo. Una disminución tal en niveles de glucosa en sangre postprandiales ayuda a pacientes diabéticos a mantener menores niveles de glucosa.

30 También se espera que la administración del compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en el presente documento tenga el efecto de aumentar el nivel de insulina del paciente o sensibilidad a la insulina. La insulina facilita la entrada de glucosa en el músculo, tejido adiposo y varios otros tejidos. El mecanismo por el que las células pueden captar glucosa es por difusión facilitada mediante la estimulación del receptor de insulina. El péptido C y la insulina son cadenas de proteína creadas por la activación y división de proinsulina (un precursor inactivo para la insulina). El péptido C y la insulina se crean y guardan en las células beta del páncreas. Cuando la insulina se libera a la circulación sanguínea, también son liberadas cantidades iguales de péptido C. Esto hace que el péptido C sea útil como marcador de la producción de insulina. Se espera que la administración del compuesto I según la presente invención aumente el nivel de péptido C del paciente.

35 También se espera que la administración del compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en el presente documento tengan los efectos de disminuir el nivel de hemoglobina A1c del paciente más del 0,5% cuando se compara con control de placebo después de tratamiento prolongado con compuesto I. Se sabe que los valores de Hb-A1c son directamente proporcionales a la concentración de glucosa en sangre durante la vida de los glóbulos rojos. Así, Hb-A1c da una indicación de los niveles de glucosa en sangre de un paciente durante los últimos 90 días previos, distorsionado a los 30 días más recientes. Así, la reducción observada en el nivel de hemoglobina A1c verifica la reducción sostenida en los niveles de glucosa en sangre del paciente como resultado de administrar el compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en el presente documento.

3. TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE INCLUYE EL COMPUESTO I

55 La presente invención también se refiere al uso del compuesto I en combinación con uno o varios de otros compuestos antidiabéticos. Ejemplos de tales otros compuestos antidiabéticos incluyen, pero no se limitan a, moduladores de la ruta de sensibilización a la insulina, como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (PTPasa) e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que influyen en una producción de glucosa hepática desregulada, como inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas de receptores de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK); inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK); potenciadores de la sensibilidad a la insulina (sensibilizadores a la insulina); potenciadores de la secreción de insulina (secretagogos de insulina); inhibidores de la alfa-glucosidasa; inhibidores del vaciamiento gástrico; activadores de glucocinasa, agonistas de receptores de GLP-1, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metformina, insulina; y antagonistas α_2 -adrenérgicos. El compuesto I puede administrarse con al menos otro compuesto antidiabético bien simultáneamente como una dosis única, al

mismo tiempo como dosis separadas, o bien secuencialmente (es decir, administrándose uno antes o después de administrar el otro).

5 Ejemplos de inhibidores de la PTPasa que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las patentes de EE.UU. nº 6.057.316, 6.001.867 y publicaciones PCT nº WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236 y WO 99/15529.

10 Ejemplos de inhibidores de GFAT que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

Ejemplos de inhibidores de G6Pasa que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las publicaciones PCT nº WO 00/14090, WO 99/40062 y WO 98/40385, publicación de patente europea EP682024 y Diabetes 1998, 47,1630-1636.

15 Ejemplos de inhibidores de F-1,6-BPasa que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las publicaciones PCT nº WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 y WO 98/39342.

20 Ejemplos de inhibidores de GP que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en la patente de EE.UU. nº 5.998.463, publicaciones PCT nº WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 y WO9639385 y publicaciones de patente europea nº EP 978279 y EP 846464.

25 Ejemplos de antagonistas de receptores de glucagón que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las patentes de EE.UU. nº 5.880.139 y 5.776.954, publicaciones PCT nº WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 y WO 98/04528 y aquellos descritos en Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, y J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697.

30 Ejemplos de inhibidores de PEPCK que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en la patente de EE.UU. nº 6.030.837 y Mol. Biol. Diabetes 1994,2, 283-99.

Ejemplos de inhibidores de PDHK que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746.

35 Ejemplos de potenciadores de la sensibilidad a la insulina que pueden usarse en combinación con el compuesto I incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de GSK-3, agonistas del receptor X retinoide (RXR), agonistas de beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidindionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR gamma tipo no gliatazona, agonistas duales de PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos que contienen vanadio antidiabético y biguanidas tales como metformina.

40 Ejemplos de inhibidores de GSK-3 incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las publicaciones PCT nº WO 00/21927 y WO 97/41854.

45 Ejemplos de moduladores de RXR incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las patentes de EE.UU. nº 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429 y 5.506.102 y publicaciones PCT nº WO99/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, WO94/23068 y WO93/23431.

50 Ejemplos de agonistas de beta-3 AR incluyen, pero no se limitan a, CL-316,243 (Lederle Laboratories) y los desvelados en la patente de EE.UU. nº 5.705.515 y publicaciones PCT nº WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/4655, y WO 97/37646.

55 Ejemplos de moduladores de UCP incluyen agonistas de UCP-1, UCP-2 y UCP-3. Ejemplos de moduladores de UCP incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en Vidal-Puig y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 235(1) pp. 79-82 (1997).

60 Ejemplos de tiazolidindionas moduladoras de PPAR antidiabéticas (glitazonas) incluyen, pero no se limitan a, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-14-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)=tiazolidin-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidin-2,4-diona (DN-108), 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona; comercializada bajo la marca registrada ACTOS™), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-il]metil]-

tiazolidin-2,4-diona (MCC555), 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidin-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).

- 5 Ejemplos de agonistas de PPAR gamma tipo no gliatazona incluyen, pero no se limitan a, análogos de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina tales como GI-262570; reglixano (JTT501), y FK-614 y metaglitazana (MBX-102).

Ejemplos de agonistas duales de PPAR gamma/PPAR alfa incluyen, pero no se limitan a, omega-[(oxoquinazolinilalcoxi)fenil]alcanoatos y análogos de los mismos, que incluyen aquellos descritos en la publicación PCT n° WO 99/08501 y Diabetes 2000, 49(5), 759-767; tesaglitazar, muraglitazar y naveglitazar.

10 Ejemplos de compuestos que contienen vanadio antidiabético incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en la patente de EE.UU. n° 5.866.563.

- 15 La metformina (dimetildiguanida) y su sal de clorhidrato se comercializa bajo la marca registrada GLUCOPHAGE™.

Ejemplos de potenciadores de la secreción de insulina incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de receptores de glucagón (como se ha descrito anteriormente), derivados de sulfonilurea, hormonas incretinas o miméticos de las mismas, especialmente péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) o agonistas de GLP-1, antagonistas de receptores de imidazolina de células beta, y secretagogos de insulina de acción corta, como derivados de ácido fenilacético antidiabético, derivados de D-fenilalanina antidiabéticos, y mitiglinida y sales farmacéuticas aceptables de la misma.

20 Ejemplos de derivados de sulfonilurea incluyen, pero no se limitan a, glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida; glimepirida y gliclazida. Tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepida y glimepirida pueden administrarse en la forma en la que se comercializan bajo las marcas registradas RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.

30 Ejemplos de agonistas de GLP-1 incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en las patentes de EE.UU. n° 5.120.712, 5.118.666 y 5.512.549, y publicación PCT n° WO 91/11457. En particular, los agonistas de GLP-1 incluyen aquellos compuestos como GLP-1 (7-37) en cuyo compuesto la funcionalidad amida del extremo carboxi de Arg³⁶ está sustituida con Gly en la 37ª posición de la molécula de GLP-1 (7-36)NH₂ y variantes y análogos de la misma que incluyen GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), acetil LYS⁹-GLP-1 (7-37), LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) y, en particular, GLP-1 (7-37)OH; VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1.

40 Un ejemplo particular de un agonista de GLP-1 es exenatida, una amida de péptido de 39 aminoácidos, que se comercializa bajo la marca registrada BYETTA™. La exenatida tiene la fórmula empírica C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S y peso molecular de 4186,6 Dalton. La secuencia de aminoácidos para la exenatida es la siguiente: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

45 Ejemplos de antagonistas de receptores de imidazolina de células beta incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación PCT n° WO 00/78726 y J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89.

Un ejemplo de un derivado de ácido fenilacético antidiabético es repaglinida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

50 Ejemplos de derivados de D-fenilalanina antidiabéticos incluyen, pero no se limitan a, nateglinida (N-[(trans4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilalanina, documentos EP 196222 y EP 526171) y repaglinida (ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-amino]-2-oxoetil}benzoico, documentos EP 0 147 850 A2 y EP 0 207 331 A1). La nateglinida pretende incluir las formas cristalinas particulares (polimorfos) desveladas en la patente de EE.UU. n° 5.488.510 y publicación de patente europea EP 0526171 B1. La repaglinida y la nateglinida pueden administrarse en la forma en la que se comercializan bajo las marcas registradas NOVONORM™ y STARLIX™, respectivamente.

60 Ejemplos de inhibidores de la alfa-glucosidasa incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (voglibosa) y el derivado de 1-desoxinojirimicina miglitol. La acarbosa es 4",6"-didesoxi-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroximetil-2-ciclo-hexenilamino]maltotriosa. La estructura de la acarbosa también puede describirse como O-4,6-didesoxi-4'-[[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]-amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranososa (patente de EE.UU. n° 4.062.950 y publicación de patente europea EP 0 226 121). La acarbosa y el miglitol pueden administrarse en las formas en las que se comercializan bajo las marcas registradas GLUCOBAY™ y DIASTABOL 50™, respectivamente.

65 Ejemplos de inhibidores del vaciamiento gástrico distintos de GLP-1 incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, y Diabetes Care 1998; 21; 897-893, especialmente amilina y análogos de la misma tales como pramlintida. La amilina se describe en Diabetologia 39, 1996, 492-499.

5 Ejemplos de antagonistas α -adrenérgicos incluyen, pero no se limitan a, midaglizol que se describe en Diabetes 36,1987, 216-220. La insulina que puede usarse en combinación con el compuesto I incluye, pero no se limita a, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovino y cerdo; preparaciones de insulina humana genéticamente sintetizadas usando *Escherichia coli* o levadura; insulina cinc; insulina protamina cinc; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1) y una preparación de insulina oral.

10 En una realización particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con el compuesto I está seleccionado del grupo que consiste en nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metformina, exenatida, rosiglitazona, tesaglitazar, pioglitazona, glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida y gliclazida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

15 Ejemplos de la preparación y formulación de inhibidores de la PTPasa, inhibidores de GSK-3, compuestos miméticos de molécula no pequeña, inhibidores de GFAT, inhibidores de G6Pasa, antagonistas de receptores de glucagón, inhibidores de PEPCK, inhibidores de F-1,6-BPasa, inhibidores de GP, moduladores de RXR, agonistas de beta-3 AR, inhibidores de PDHK, inhibidores del vaciamiento gástrico y moduladores de UCP se desvelan en las patentes, solicitudes y referencias proporcionadas en el presente documento.

25 En el caso de terapia de combinación con el compuesto I, el otro compuesto antidiabético puede administrarse (por ejemplo, vía y forma de dosificación) de un modo por sí conocido para tal compuesto. El compuesto I y el otro compuesto antidiabético pueden administrarse secuencialmente (es decir, en momentos separados) o al mismo tiempo, tanto uno después del otro por separado en dos formas de dosis separadas como en una forma de dosis única combinada. En una realización particular, el otro compuesto antidiabético se administra con el compuesto I como una forma de dosificación combinada única. La dosis del compuesto antidiabético puede seleccionarse del intervalo conocido por ser clínicamente empleado para tal compuesto. Cualquier compuesto terapéutico de complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipidémicos, compuestos antibióticos o compuestos antihipertensores puede usarse en combinación con el compuesto I del mismo modo que los compuestos antidiabéticos anteriores. Ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aldosa reductasa tales como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neurotróficos y compuestos que aumentan los mismos tales como NGF, NT-3, BDNF y promotores de la producción-secreción de neurotrofinas descritos en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimulantes de la neurogénesis tales como Y-128; inhibidores de PKC tales como mesilato de ruboxistaurina; inhibidores de AGE tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina y piridoxamina; secuestrantes de oxígeno reactivo tales como ácido tioctico; vasodilatadores cerebrales tales como tiaprida y mexiletina; agonistas de receptores de somatostatina tales como BIM23190; e inhibidores de la cinasa-1 reguladora de señales de apoptosis (ASK-1). Ejemplos de compuestos antihiperlipidémicos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de la escualena sintasa tales como los compuestos descritos en el documento WO97/10224 (por ejemplo, ácido N-[[3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético); compuestos de fibrato tales como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato; inhibidores de ACAT tales como avasimiba y eflucimiba; resinas de intercambio aniónico tales como colestiramina; probucol; fármacos de ácido nicotínico tales como nicomol y niceritrol; icosapentato de etilo; y esteroides de plantas tales como esteroles de soja y γ -orizanól. Ejemplos de compuestos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas de receptores de MCH tales como SB-568849 y SNAP-7941; antagonistas del neuropéptido Y tales como CP-422935; antagonistas del receptor de cannabinoides tales como SR-141716 y SR-147778; antagonista de grelina; inhibidores de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tales como BVT-3498; inhibidores de la lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962; agonistas de beta-3 AR tales como AJ-9677; anorexígenos peptídicos tales como leptina y CNTF (factor neurotrópico ciliar); agonistas de la colecistoquinina tales como lintitript y FPL-15849; y disuasivo alimentario tal como P-57. Ejemplos de los compuestos antihipertensores incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril, enalapril y delapril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olinesartan medoxomilo, tasosartan y ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-bencimidazol-7-carboxílico; bloqueantes de los canales de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonidipina; abridores de los canales de potasio tales como levromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121; y clonidina.

65 La estructura de los agentes activos identificados en el presente documento por n^o de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, patentes internacionales (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora por este documento por referencia. Cualquier experto en la materia está completamente facultado para identificar los agentes activos y, basándose en estas referencias, asimismo facultado para la

fabricación y prueba de las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

4. COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN EL COMPUESTO I

5 El compuesto I puede estar comprendido dentro de una composición farmacéutica adaptada para una variedad de vías de administración. Por ejemplo, el compuesto I puede estar comprendido dentro de una composición farmacéutica adaptada para administrarse por una vía seleccionada del grupo que consiste en por vía oral, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, 10 intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposómicamente, mediante inhalación, vaginalmente, intraocularmente, mediante administración local (por ejemplo, por catéter o prótesis endovascular), subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, intraperitonealmente e intratecalmente. Como tal, el compuesto I puede formularse en una variedad de composiciones farmacéuticamente aceptables que incluyen formas inyectables (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraperitoneales), 15 infusiones por goteo, formas de aplicación externas (por ejemplo, preparaciones de espray nasal, preparaciones transdérmicas; pomadas, etc.), y supositorios (por ejemplo, supositorios rectales y vaginales). Estas diferentes composiciones farmacéuticamente aceptables pueden fabricarse por técnicas convencionalmente conocidas usadas en la industria farmacéutica con un vehículo farmacéuticamente aceptable convencionalmente usado en la industria farmacéutica.

20 Como se usa en el presente documento, una composición que comprende el compuesto I pretende englobar la forma de base libre del compuesto I, sales, hidratos y profármacos del compuesto I, además de otros materiales que pueden incluirse en tal composición para su fin previsto, que incluyen otros principios activos, a menos que se especifique de otro modo. Formas de sal particulares del compuesto I que pueden emplearse incluyen, pero no se 25 limitan a, las formas de sal de benzoato, toluenosulfonato y de clorhidrato.

30 Como se observa anteriormente, el compuesto I puede usarse ventajosamente cuando se administra a un paciente a una dosis diaria de entre 5 mg/día y 250 mg/día del compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso basado en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I), con la excepción de las composiciones específicas citadas anteriormente. Cantidades de dosificación específicas que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg del compuesto I por día. Como también se ha observado anteriormente, se desea administrar el compuesto I una vez al día. Por 35 consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en forma de una forma de dosis única que comprende entre 5 mg/día y 250 mg/día del compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg del compuesto I, con la excepción de las composiciones específicas citadas anteriormente. En realizaciones específicas, la composición farmacéutica comprende 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I.

40 Como también se ha observado anteriormente, el compuesto I puede usarse ventajosamente cuando se administra por vía oral. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden adaptarse opcionalmente para administración por vía oral. En una variación, tal composición farmacéutica es una formulación sólida adaptada para administración por vía oral. A este respecto, la composición, por ejemplo, puede estar en forma de un comprimido o 45 cápsula. El ejemplo 2 proporciona ejemplos de formulaciones sólidas que comprenden el compuesto I adaptado para administración por vía oral. En otra variación, tal composición farmacéutica es una formulación líquida adaptada para administración por vía oral.

50 Como se observa anteriormente, el compuesto I puede usarse ventajosamente en combinación con uno o varios de otros compuestos antidiabéticos. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente el compuesto I en combinación con uno o varios de otros compuestos antidiabéticos en una forma de dosis única combinada.

55 Opcionalmente, tal forma de dosis única combinada que comprende el compuesto I en combinación con uno o varios de otros compuestos antidiabéticos está adaptada para administración por vía oral y opcionalmente es una forma de dosis oral sólida.

60 En una variación, tal forma de dosis única combinada que comprende el compuesto I en combinación con uno o varios de otros compuestos antidiabéticos comprende entre 5 mg/día y 250 mg/día del compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso basado en el peso molecular de la forma de base libre de compuesto I). En realizaciones específicas, tal forma de dosis única combinada que comprende el compuesto I en combinación con uno o varios de otros compuestos antidiabéticos comprende 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, y 100 mg del compuesto I.

65 Cualquier compuesto antidiabético, o conjunto de compuestos antidiabéticos, puede combinarse con el compuesto I

- para formar tal forma de dosis única combinada. En realizaciones particulares, tal forma de dosis única combinada incluye el compuesto I y uno o más miembros del grupo que consiste en moduladores de la ruta de sensibilización a la insulina, como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (PTPasa), e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato aminotransferasa (GFAT), compuestos que influyen en una producción de glucosa hepática desregulada,
- 5 como inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas de receptores de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinasasa (PEPCK), inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK), potenciadores de la sensibilidad a la insulina (sensibilizadores a la insulina), potenciadores de la secreción de insulina (secretagogos de insulina), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciamiento gástrico, activadores de
- 10 glucocinasa, agonistas de receptores de GLP-1, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metformina, insulina y antagonistas α_2 -adrenérgicos. El compuesto I puede administrarse con al menos otro compuesto antidiabético bien simultáneamente como una dosis única, al mismo tiempo como dosis separadas, o bien secuencialmente (es decir, administrándose antes o después de administrar el otro).
- 15 En una variación, tal forma de dosis única combinada comprende el compuesto I y una tiazolidindiona antidiabética. Ejemplos particulares de tiazolidindionas que pueden usarse en esta variación incluyen, pero no se limitan a, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil-etoxi)]bencil}-tiazolidin-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona (AY-31637), bis[4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil]metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidin-2,4-diona (DN-108), 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil]tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidin-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).
- 20
- 25
- 30 En una variación particular, la tiazolidindiona en tal forma de dosis única combinada es 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona) y su sal de clorhidrato que se comercializa bajo la marca registrada ACTOS™.
- 35 En otra variación particular, la tiazolidindiona es 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (rosiglitazona) y su sal de maleato.
- En otra variación, tal forma de dosis única combinada comprende el compuesto I y un agonista de PPAR gamma de tipo no glitazona.
- 40 En otra variación, tal forma de dosis única combinada comprende el compuesto I y una biguanida. Un ejemplo particular de una biguanida que puede usarse en esta variación es metformina (dimetildiguanida) y su sal de clorhidrato que se comercializa bajo la marca registrada GLUCOPHAGE™.
- 45 En otra variación, tal forma de dosis única combinada comprende el compuesto I y un derivado de sulfonilurea. Ejemplos particulares de derivados de sulfonilurea que pueden usarse en esta variación incluyen, pero no se limitan a, glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida; glimepirida y gliclazida. Tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepida y glimepirida pueden administrarse en la forma en la que se comercializan bajo las marcas registradas RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™,
- 50 GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.
- En otra variación, tal forma de dosis única combinada comprende el compuesto I y un derivado de D-fenilalanina antidiabético. Ejemplos particulares de derivados de D-fenilalanina antidiabéticos que pueden usarse en esta variación incluyen, pero no se limitan a, repaglinida y nateglinida que pueden administrarse en la forma en la que se comercializan bajo las marcas registradas NOVONORM™ y STARLIX™, respectivamente.
- 55
- 60 En otra variación, tal forma de dosis única combinada comprende el compuesto I y un inhibidor de la alfa-glucosidasa. Ejemplos particulares de inhibidores de la alfa-glucosidasa que pueden usarse en esta variación incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, miglitol y voglibosa que pueden administrarse en la forma en la que se comercializan bajo las marcas registradas GLUCOBAY™, DIASTABOL 50™ y BASEN™, respectivamente.
- 65 En una particular realización, el compuesto antidiabético administrado en combinación con el compuesto I en tal forma de dosis única combinada está seleccionado del grupo que consiste en nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metformina, exenatida, rosiglitazona, pioglitazona, glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida y gliclazida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Con respecto a cada una de las realizaciones anteriores y variaciones referentes a una forma de dosis única combinada que comprende la combinación de compuesto I y uno o varios de otros compuestos antidiabéticos, la composición farmacéutica puede opcionalmente adaptarse para administración por vía oral y a este respecto puede ser opcionalmente una formulación sólida tal como un comprimido o cápsula o puede estar alternativamente en una formulación líquida adaptada para administración por vía oral. La dosis del compuesto antidiabético puede seleccionarse del intervalo conocido por ser clínicamente empleado para tal compuesto. Cualquier compuesto terapéutico de complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipidémicos, compuestos antiobésicos o compuestos antihipertensores puede usarse en combinación con el compuesto I del mismo modo que los compuestos antidiabéticos anteriores. Ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aldosa reductasa tales como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factor neurotróficos y compuestos que aumentan los mismos tales como NGF, NT-3, BDNF y promotores de la producción-secreción de neurotrofinas descritos en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimulantes de la neurogénesis tales como Y-128; inhibidores de PKC tales como mesilato de ruboxistaurina; inhibidores de AGE tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina y piridoxamina; secuestrantes de oxígeno reactivo tales como ácido tiocítico; vasodilatadores cerebrales tales como tiaprida y mexiletina; agonistas de receptores de somatostatina tales BIM23190; e inhibidores de la cinasa-1 reguladora de señales de apoptosis (ASK-1). Ejemplos de compuestos antihiperlipidémicos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de la escualeno sintasa tales como los compuestos descritos en el documento WO97/10224 (por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético); compuestos de fibrato tales como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato; inhibidores de ACAT tales como avasimiba y eflucimiba; resinas de intercambio aniónico tales como colestiramina; probucol; fármacos de ácido nicotínico tales como nicomol y niceritrol; icosapentato de etilo; y esteroides de plantas tales como esteroles de soja y γ -orizanól. Ejemplos de compuestos antiobésicos incluyen, pero no se limitan a, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas de receptores de MCH tales como SB-568849 y SNAP-7941; antagonistas del neuropéptido Y tales como CP-422935; antagonistas del receptor de cannabinoides tales como SR-141716 y SR-147778; antagonista de grelina; inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tales como BVT-3498; inhibidores de la lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962; agonistas de beta-3 AR tales como AJ-9677; anorexígenos peptídicos tales como leptina y CNTF (factor neurotrópico ciliar); agonistas de la colecistoquinina tales como lintript y FPL-15849; y disuasivo alimentario tal como P-57. Ejemplos de los compuestos antihipertensores incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril, enalapril y delapril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomilo, tasosartan y ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico; bloqueantes de los canales de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonidipina; abridores de los canales de potasio tales como levcromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121; y clonidina.

5. KITS Y ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN QUE COMPRENDEN EL COMPUESTO I

La presente invención también se refiere a kits que comprenden una composición farmacéutica según la presente invención que comprende el compuesto I (y opcionalmente uno o varios de otros compuestos antidiabéticos), comprendiendo además tal kit instrucciones que incluyen una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado de enfermedad para el que la composición farmacéutica va a administrarse, información de almacenamiento para la composición farmacéutica, información de dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar la composición farmacéutica. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado también puede comprender un recipiente para alojar la composición farmacéutica. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado de enfermedad para la composición farmacéutica va a administrarse, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender componentes adicionales para el almacenamiento o administración de la composición. El kit también puede comprender la composición en formas de dosis individuales o múltiples.

En una realización, la composición farmacéutica en el kit comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica según la presente invención en la que tal composición farmacéutica es una forma de dosis única que comprende el compuesto I en uno de los intervalos de dosificación especificados en el presente documento.

En otra realización, la composición farmacéutica en el kit comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica según la presente invención en la que tal composición farmacéutica es una forma de dosis única que comprende el compuesto I y uno o más de los otros compuestos antidiabéticos especificados en el presente documento.

La presente invención también se refiere a artículos de fabricación que comprenden una composición farmacéutica según la presente invención que comprende el compuesto I (y opcionalmente uno o varios de otros compuestos

antidiabéticos), comprendiendo además tales artículos de fabricación materiales de envasado. En una variación, el material de envasado comprende un recipiente para alojar la composición. En otra variación, la invención proporciona un artículo de fabricación, comprendiendo el recipiente una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado de enfermedad para la composición que va a administrarse, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición.

En una realización, la composición farmacéutica en el artículo de fabricación comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica según la presente invención en la que tal composición farmacéutica es una forma de dosis única que comprende el compuesto I en uno de los intervalos de dosificación especificados en el presente documento.

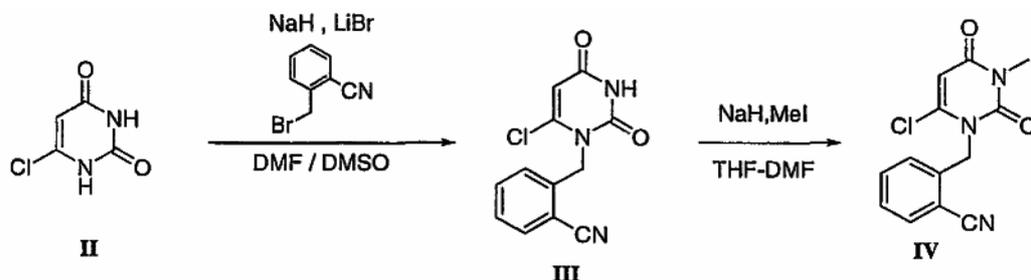
En otra realización, la composición farmacéutica en el artículo de fabricación comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica según la presente invención en la que tal composición farmacéutica es una forma de dosis única que comprende el compuesto I y uno o más de los otros compuestos antidiabéticos especificados en el presente documento.

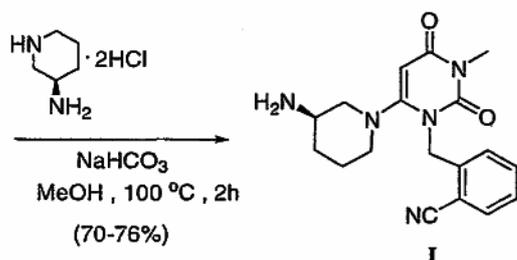
Se observa que el material de envasado usado en kits y artículos de fabricación según la presente invención puede formar una pluralidad de recipientes divididos tales como una botella dividida o un envase de lámina. El recipiente puede estar en cualquier forma convencional o forma como se conoce en la técnica que está hecho de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un papel o caja de cartón, una botella o frasco de vidrio o de plástico, una bolsa de abrir y cerrar (por ejemplo, para contener un "relleno" de comprimidos para colocación en un recipiente diferente), o un envase alveolado con dosis individuales para sacar presionando del envase según un programa terapéutico. El recipiente que se emplea dependerá de la forma de dosificación exacta implicada. Es factible que más de un recipiente puedan usarse juntos en un envase individual para comercializar una forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella que a su vez está contenida dentro de una caja.

Un ejemplo particular de un kit según la presente invención es un llamado envase alveolado. Los envases alveolados son muy conocidos en la industria del envasado y están siendo usados ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases alveolados generalmente consisten en una hoja de material relativamente rígido (preferentemente material de plástico transparente rígido) cubierto con una lámina. Durante el procedimiento de envasado se forman cavidades en el material rígido. Las cavidades tienen el tamaño y forma de comprimidos o cápsulas individuales que van a envasarse o pueden tener el tamaño y forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas que van a envasarse. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades en consecuencia y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que está opuesta desde la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan conjuntamente, según se desee, en las cavidades entre la lámina y la hoja. La fuerza de la hoja es preferentemente de forma que los comprimidos o cápsulas puedan sacarse del envase alveolado aplicando manualmente presión sobre las cavidades mediante lo cual se forma una abertura en la lámina en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula puede entonces sacarse por dicha abertura.

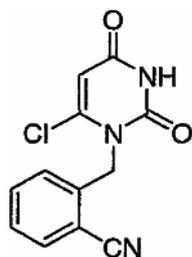
Ejemplos

1. Preparación de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables





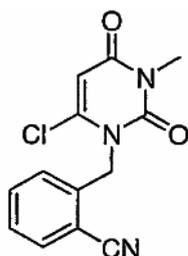
Compuesto III



5

2-(6-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (III). A una disolución de 6-clorouracilo (20 g, 122 mmoles) en una mezcla de DMF-DMSO (6:1, 600 ml) bajo nitrógeno a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (60%, 5,5 g, 137 mmoles) en porciones. Después de 0,5 h se añadió bromuro de litio (8 g, 96 mmoles) a la mezcla y se agitó durante 15 min a 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución de α -bromo-o-tolunitrilo (25,1 g, 128 mmoles) en DMF (30 ml), y se agitó a esta temperatura durante 1 h, y luego a TA durante la noche. La mezcla se evaporó y se co-evaporó con agua a vacío para eliminar la mayoría de la DMF, y luego se vertió en agua con hielo (1 l). El precipitado se recogió por filtración. El producto en bruto se suspendió en AcOEt-CHCl₃ caliente y se sonicó durante 5 min, se dejó reposar a 0 °C durante 1 h y luego se filtró dando un sólido blanco del compuesto del título (19 g) con un rendimiento del 54%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11,82 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,06 (s, 1H), 5,31 (s, 2H). EM (ES) [m+H] calcd para C₁₂H₉ClN₃O₂, 262,0; hallada 262,0.

Compuesto IV



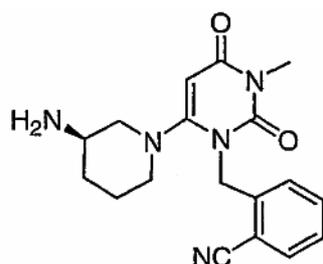
20

2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (IV). A una disolución fría (0 °C) de 6-clorouracilo bencilado III (10 g, 38 mmoles) en DMF-THF (1:1, 300 ml) bajo nitrógeno se añadió NaH (60%, 1,6 g, 39,9 mmoles) en porciones, seguido de añadir LiBr (2 g). La mezcla se agitó a TA durante 20 min. Después de añadir yodometano (5,4 ml, 76 mmoles), el matraz se cerró herméticamente y se agitó a esta temperatura durante 10 min, TA durante 2 h, y 35 °C, durante la noche, y luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y filtró, luego se concentró a vacío. El producto en bruto se cristalizó en THF-hexanos dando 7,6 g (72%) del compuesto del título IV. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,21 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H). EM (ES) [m+H] calcd para C₁₃H₁₁ClN₃O₂, 276,1; hallada 276,1.

25

30

Compuesto I (sal de TFA)



• TFA

5 2-[[6-[(3R)-3-Amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo (I). Se agitaron 2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2-H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (330 mg, 1,08 mmoles), diclorhidrato de (*R*)-3-amino-piperidina (246 mg, 1,4 mmoles) y bicarbonato sódico (500 mg, 5,4 mmoles) con 200 mg de tamices moleculares activados (4 A) en MeOH seco (5 ml) a 100 °C en un tubo cerrado durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite, se concentró a vacío y luego se diluyó con CHCl₃, y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. Se añadió TFA (1 ml) a la disolución que luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH, y se añadió Et₂O para forzar la precipitación. La mezcla se dejó reposar a TA durante la noche. Los disolventes se decantaron, y el sólido se lavó con Et₂O dos veces dando 270 mg de sal de TFA del compuesto I como polvo blanquecino.

15 La sal de TFA del compuesto I tiene RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,42 (s, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). EM (ES) [m+H] calcd para C₁₈H₂₂N₅O₂, 340,2; hallada, 340,2.

20 Se entenderá por aquellos expertos en la materia que la condensación con la amina o clorhidrato de amina puede realizarse en un disolvente o mezcla de disolventes con una base, tal como carbonato de potasio, bicarbonato sódico y similares, o mezclas de los mismos. El disolvente puede comprender tanto disolventes próticos como apróticos, o mezclas de los mismos. Por ejemplo, el disolvente puede comprender una mezcla de alcohol isopropílico y agua. También se entenderá que el producto puede purificarse adicionalmente lavando con un disolvente orgánico o mezcla de disolventes. Ejemplos no limitantes de disolventes o mezclas de disolventes incluyen acetato de isopropilo, acetato de etilo, diclorometano, heptano, y similares. Además, el producto puede purificarse opcionalmente por cromatografía en columna.

30 El producto de benzonitrilo puede aislarse como la base libre, si se desea, pero preferentemente, el producto puede convertirse adicionalmente en una sal de adición de ácido correspondiente. Por ejemplo, la sal de ácido benzoico se formó tratando el producto de benzonitrilo con ácido benzoico para formar benzoato de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (I). La preparación y aislamiento de la sal de benzoato se realizó mediante procedimientos convencionales para la formación de sales de adición de ácido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,42 (s, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). EM (ES) [m+H] calcd para C₁₈H₂₂N₅O₂, 340,2; hallada, 340,2.

40 Siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente, se preparó sal de adición de HCl del siguiente modo. Una forma de base libre de I se aisló después de lavar el producto en bruto con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto de base libre se disolvió entonces en THF. Alternativamente, la base libre podría disolverse en otros disolventes, tales como dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, etc., o mezclas de los mismos. Entonces, la disolución se agitó y se añadieron gota a gota 1,2 equivalentes de HCl 4 M en dioxano. Después de 10 min de agitación, la mezcla suspensa se dejó reposar a TA durante 1 h, y luego se filtró dando la forma de sal de HCl sólida de I. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,42 (s, 1H), 5,20, 5,08 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,50 (sa, 2 H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). EM (ES) [m+H] calcd para C₁₈H₂₂N₅O₂, 340,2; hallada, 340,2.

50 Además, la sal de toluenosulfonato se preparó del siguiente modo. Una alícuota de 200 µl de una disolución madre 0,03 M de base libre se disolvió en diclorometano y se concentró bajo una corriente lenta de nitrógeno. La base libre resultante se disolvió en 150 µl de disolvente (por ejemplo, ácido acético, acetona, etanol, THF o diclorometano) y la disolución se agitó durante 10 minutos. La disolución agitada se cargó entonces con 50 µl de una disolución 0,126 M de ácido toluenosulfónico (1,05 eq.) en dioxano. La disolución se agitó durante 3 horas, seguida de eliminación de los disolventes bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar la sal de toluenosulfonato.

55 La sal de toluenosulfonato también se preparó disolviendo 2 g de la base libre en 10 volúmenes de acetonitrilo y calentando la disolución a 75 °C durante 10 minutos. Entonces se añadió ácido p-toluenosulfónico (1,05 equivalentes) y la disolución se mantuvo a 75 °C durante 5 minutos. La temperatura se disminuyó (a

aproximadamente 25 °C/h) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto (2,64 g) se secó en una estufa de vacío a 50°C y 698,5 mm de Hg (93,1 kPa) con un barrido de nitrógeno durante 18 horas.

5 Las etapas de aislamiento y/o de purificación de los compuestos intermedios en el procedimiento anteriormente descrito pueden evitarse opcionalmente si los productos intermedios de la mezcla de reacción se obtienen como compuestos relativamente puros y los subproductos o impurezas de la mezcla de reacción no interfieren con las posteriores etapas de reacción. Si es factible, pueden eliminarse una o más etapas de aislamiento para proporcionar tiempos de procesamiento más cortos, y la eliminación del procesamiento adicional puede también proporcionar mayores rendimientos de reacción globales.

10 2. Formulaciones a modo de ejemplo que comprenden sal de benzoato de 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo

15 Se proporcionan ejemplos de formulaciones de comprimidos que pueden usarse para administrar sal de benzoato de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo (sal de benzoato) (compuesto I) según la presente invención. Se observa que las formulaciones proporcionadas en el presente documento pueden variarse como se conoce en la técnica.

20 Las formulaciones de comprimido a modo de ejemplo son como viene a continuación:

12,5 mg del compuesto I (peso de forma de base libre) por comprimido

Formulación del comprimido central

(1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo (sal de benzoato)	17,0 mg
(2) Lactosa monohidratada, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	224,6 mg
(3) Celulosa microcristalina, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120,1 mg
(4) Croscarmelosa sódica, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32,0 mg
(5) Dióxido de silicio coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3,2 mg
(6) Estearato de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino)	3,2 mg
TOTAL (por comprimido)	400,0 mg

Recubrimiento de película (12,0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F18422, blanco - Porción 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, blanco - Porción 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, blanco - Porción 3 (COLORCON)

25 mg del compuesto I (peso de forma de base libre) por comprimido

Formulación del comprimido central

(1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo (sal de benzoato)	34,0 mg
(2) Lactosa monohidratada, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	207,6 mg
(3) Celulosa microcristalina, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120,1 mg
(4) Croscarmelosa sódica, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32,0 mg
(5) Dióxido de silicio coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3,2 mg
(6) Estearato de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino)	3,2 mg

TOTAL (por comprimido) 400,0 mg

Recubrimiento de película (12,0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F18422, blanco - Porción 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, blanco - Porción 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, blanco - Porción 3 (COLORCON)

50 mg del compuesto I (peso de forma de base libre) por comprimido

Formulación del comprimido central

- (1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo (sal de benzoato) 68,0 mg
- (2) Lactosa monohidratada, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO) 173,6 mg
- (3) Celulosa microcristalina, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102) 120,1 mg
- (4) Croscarmelosa sódica, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL) 32,0 mg
- (5) Dióxido de silicio coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P) 3,2 mg
- (6) Estearato de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino) 3,2 mg

TOTAL (por comprimido) 400,0 mg

Recubrimiento de película (12,0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F 18422, blanco - Porción 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, blanco - Porción 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, blanco - Porción 3 (COLORCON)

6. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD DE DPP-IV EN PLASMA

5 Se realizó un estudio de doble ciego controlado por placebo de dosis repetida multicéntrico usando 3 niveles de dosis del compuesto I usando 56 pacientes con diabetes de tipo II recientemente diagnosticada. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a 1 de los 4 grupos de tratamiento (compuesto I a 25 mg/día, 100 mg/día o 400 mg/día, o cápsulas de placebo). El compuesto I se administró durante 14 días a los pacientes. Se recogieron muestras de sangre en los días 6, 16, 17 y 21 para análisis de eficacia basándose en el cambio en la glucosa en plasma postprandial media a las 4 horas (Cavg) del Día -1 al Día 14. Los criterios secundarios de valoración de eficacia 10 incluyeron fructosamina prandial media a las 4 horas y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Los datos se recogieron en cada visita del estudio. La inhibición de la actividad de DPP-IV también se determinó usando un ensayo validado para muestras de plasma humanas.

15 (a) Efecto de la administración sobre la reducción de glucosa en plasma por el compuesto I

El análisis primario de eficacia se basó en el cambio en las concentraciones de glucosa prandial medias a las 4 horas (Cavg) del Día -1 al Día 14. La figura 1 proporciona una tabla que resume el criterio de valoración principal de eficacia medido tras el desayuno. Tras 14 días de tratamiento con el compuesto I, las concentraciones de glucosa prandial a las 4 horas tras el desayuno (Cavg B) para todos los grupos del compuesto I fueron significativamente 20 reducidas desde el nivel inicial en comparación con placebo. Catorce días de tratamiento con el compuesto I produjeron reducciones medias del nivel inicial en Cavg B de 33 mg/dl, 37 mg/dl y 66 mg/dl para los grupos del compuesto I de 25 mg, 100 mg y 400 mg, respectivamente. Cuando se calculó como un cambio de porcentaje, las reducciones medias del 15%, 17% y 24% se observaron para los grupos del compuesto I de 25 mg, 100 mg y 400 mg, respectivamente.

25 (b) Efecto de la administración sobre hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) por el compuesto I

La figura 2 proporciona una tabla que resume resultados de HbA_{1c} por tratamiento y por momento de tiempo. Los valores medios de HbA_{1c} se redujeron desde el nivel inicial tras 14 días de tratamiento para todos los grupos del 30 compuesto I. El cambio desde el nivel inicial para cada uno de los grupos del compuesto I fue significativamente

diferente del placebo ($P=0,044$, $P<0,001$ y $P=0,018$ para los grupos del compuesto I de 25 mg, 100 mg y 400 mg, respectivamente) como era el cambio desde el nivel inicial para todo el tratamiento del compuesto I combinado ($P=0,002$). La diferencia del placebo fue mayor para el grupo de compuesto I que recibió la dosis de 100 mg.

5 (c) Efecto de la administración sobre concentraciones en sangre de fructosamina en ayunas por el compuesto I

La figura 3 proporciona una tabla que resume resultados de fructosamina en ayunas por tratamiento y por momento de tiempo. La fructosamina en ayunas disminuyó significativamente desde el nivel inicial en comparación con placebo tras 14 días de tratamiento con el compuesto I a 100 mg ($P=0,001$) y 400 mg ($P=0,010$). El cambio desde el nivel inicial para todo el tratamiento del compuesto I combinado también fue significativamente diferente del placebo ($P=0,008$). La diferencia del placebo fue mayor para el grupo de compuesto I de 100 mg, de acuerdo con el análisis de HbA_{1c}.

15 (d) Inhibición de la actividad de DPP-IV en plasma por el compuesto I

La figura 4 ilustra el efecto observado de administrar el compuesto I sobre una actividad de DPP-IV en plasma del paciente. Como puede apreciarse, la inhibición pico de la actividad de DPP-IV tras una dosis única del compuesto I superó el 94% a lo largo de todos los grupos de dosis del compuesto I, con tiempo medio a inhibición pico que oscila de 1 a 2 horas. Después de 14 días de dosificación una vez al día, la inhibición pico fue similar a la observada en el día 1. Así, como puede apreciarse de los datos mostrados en la figura 4, administrando compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en el presente documento, el compuesto I puede usarse eficazmente con respecto a estados de enfermedad en los que se desea reducir la actividad de DPP-IV en plasma del paciente más del 60%, opcionalmente más del 70%, y opcionalmente más del 80%. Específicamente, cuando se administran al menos 25 mg del compuesto I, la actividad de DPP-IV en plasma del paciente puede reducirse más del 60% con respecto al nivel inicial durante un periodo de al menos al menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e incluso 24 horas tras la administración.

7. EFECTO DE LA CO-ADMINISTRACIÓN CON PIOGLITAZONA SOBRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

El efecto de administrar el compuesto I en combinación con pioglitazona se investigó midiendo niveles de hemoglobina glucosilada en ratones. Ratones macho *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr^{db}/+Lepr^{db}*) (6 semanas de edad, CLEA Japan (Tokio, Japón)) se dividieron en 4 grupos ($n=8$ en cada grupo) que comprendían Grupo A a Grupo D. El Grupo A tuvo acceso libre a pienso en polvo CE-2 (CLEA Japan) durante 21 días. El Grupo B tuvo acceso libre a pienso en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,03% (peso/peso) de sal de benzoato del compuesto I durante 21 días. La dosis del compuesto I en el Grupo B se calculó que era $76,4 \pm 8,0$ (media \pm DE) mg/kg de peso corporal/día. El Grupo C tuvo acceso libre a pienso en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,0075% (peso/peso) de clorhidrato de pioglitazona durante 21 días. La dosis de pioglitazona en el Grupo C se calculó que era $15,4 \pm 1,5$ (media \pm DE) mg/kg de peso corporal/día. El Grupo D tuvo acceso libre a pienso en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,03% (peso/peso) de sal de benzoato del compuesto I en combinación con 0,0075% (peso/peso) de clorhidrato de pioglitazona durante 21 días. Se calculó que las dosis del compuesto I y pioglitazona en el Grupo D eran $56,5 \pm 3,1$ (media \pm DE) mg/kg de peso corporal/día y $14,1 \pm 0,8$ (media \pm DE) mg/kg de peso corporal/día, respectivamente. Durante 21 días de administración del pienso en polvo no hubo diferencias significativas en la cantidad de administración del pienso en polvo en los 4 grupos anteriores. Después de 21 días de administración del pienso en polvo, se tomaron muestras de sangre de las venas orbitales de los ratones por pipeta capilar bajo condición de alimentación, y se midieron los niveles de hemoglobina glucosilada por el procedimiento basado en HPLC usando el analizador GHb automático de TOSOH HLC-723 G7 (TOSOH, Japón).

Los resultados se muestran en la tabla 1. Los valores en la tabla significan promedio ($n=8$) \pm desviación estándar.

50 Tabla 1

Grupo	Hemoglobina glucosilada (%)
Grupo A (Control)	$6,2 \pm 0,4$
Grupo B (Compuesto I)	$5,8 \pm 0,5$
Grupo C (Pioglitazona)	$5,0 \pm 0,7$
Grupo D (Compuesto I + Pioglitazona)	$4,1 \pm 0,6$

Como se muestra en la tabla 1, la combinación del compuesto I con pioglitazona mostró excelentes efectos de reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada.

55 8. EFECTO DE LA CO-ADMINISTRACIÓN CON VOGLIBOSA SOBRE LA GLUCOSA EN PLASMA

El efecto de administrar el compuesto I en combinación con voglibosa se investigó midiendo niveles de glucosa en

plasma en ratones. Ratones *db/db* macho (BKS.Cg-*+Lepr^{db}+Lepr^{db}*) (6 semanas de edad, CLEA Japan (Tokio, Japón)) se dividieron en 4 grupos (n=6 en cada grupo) que comprendían Grupo A a Grupo D. El Grupo A tuvo acceso libre a pienso en polvo CE-2 (CLEA Japan) durante 21 días. El Grupo B tuvo acceso libre a pienso en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,03% (peso/peso) de sal de benzoato de compuesto I durante 21 días. La dosis del compuesto I en el Grupo B se calculó que era $72,8 \pm 1,8$ (media \pm DE) mg/kg de peso corporal/día. El Grupo C tuvo acceso libre a pienso en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,001% (peso/peso) de voglibosa durante 21 días. La dosis de voglibosa en el Grupo C se calculó que era $1,8 \pm 0,1$ (media \pm DE) mg/kg de peso corporal/día. El Grupo D tuvo acceso libre a pienso en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,03% (peso/peso) de sal de benzoato del compuesto I en combinación con 0,001% (peso/peso) de voglibosa durante 21 días. Se calculó que las dosis del compuesto I y voglibosa en el Grupo D eran $53,8 \pm 3,7$ (media \pm DE) mg/kg de peso corporal/día y $1,8 \pm 0,1$ (media \pm DE) mg/kg de peso corporal/día, respectivamente. Durante 21 días de administración del pienso en polvo no hubo diferencias significativas en la cantidad de administración del pienso en polvo en los 4 grupos anteriores. Después de 21 días de administración del pienso en polvo se tomaron muestras de sangre de las venas orbitales de los ratones por pipeta capilar bajo condición de alimentación, y se midieron enzimáticamente los niveles de glucosa en plasma usando el autoanalizador 7080 (Hitachi, Japón).

Los resultados se muestran en la tabla 2. Los valores en la tabla significan promedio (n=6) \pm desviación estándar.

Tabla 2

Grupo	Glucosa en plasma (mg/dl)
Grupo A (Control)	$398,7 \pm 10,5$
Grupo D (Compuesto I + Voglibosa)	$153,5 \pm 18,5$

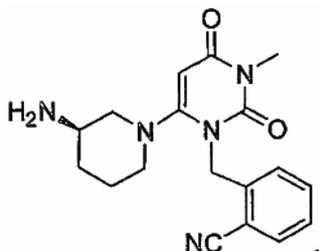
Como se muestra en la tabla 2, la combinación de compuesto I con voglibosa mostró excelentes efectos de reducción de los niveles de glucosa en plasma.

Será evidente para aquellos expertos en la materia que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones a los compuestos, composiciones, kits y procedimientos de la presente invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. Así, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de la presente invención dado que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única en la que tal forma de dosis única comprende entre 5 mg y 250 mg del compuesto I, en la que el compuesto I tiene la fórmula

5



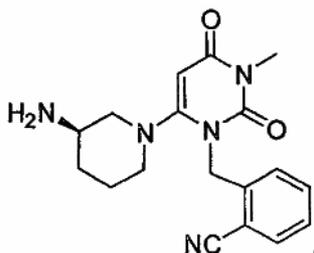
con la excepción de las siguientes composiciones:

10 (a) una composición farmacéutica formulada para administración por vía oral que comprende 10 a 100 mg del compuesto I, 105 mg de ácido cítrico monohidratado, 18 mg de hidróxido sódico, un aroma y agua hasta 100 ml; y

(b) una composición farmacéutica formulada para administración intravenosa que comprende 5 a 10 mg del compuesto I, 1,05 mg de ácido cítrico monohidratado, 0,18 mg de hidróxido sódico, una cantidad suficiente de dextrosa monohidratada para hacer la formulación isotónica y agua hasta 1 ml.

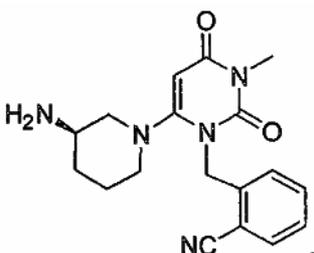
15

2. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única, en la que tal forma de dosis única comprende 12,5 mg del compuesto I, en la que el compuesto I tiene la fórmula



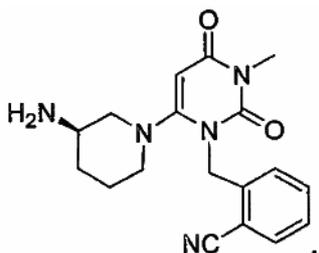
20

3. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única, en la que tal forma de dosis única comprende 20 mg del compuesto I, en la que el compuesto I tiene la fórmula



25

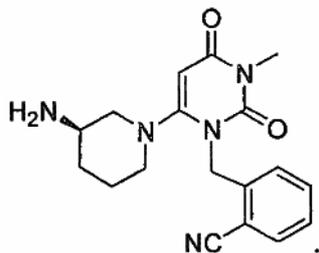
4. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única, en la que tal forma de dosis única comprende 25 mg del compuesto I, en la que el compuesto I tiene la fórmula



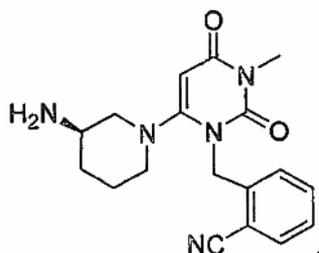
30

5. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única, en la que tal forma de dosis única

comprende 50 mg del compuesto I, en la que el compuesto I tiene la fórmula



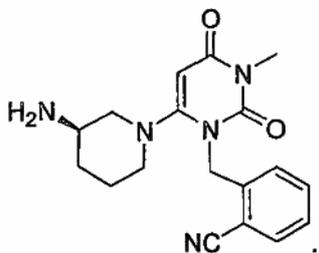
- 5 6. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única, en la que tal forma de dosis única comprende 75 mg del compuesto I, en la que el compuesto I tiene la fórmula



- 10 7. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que tal forma de dosis única comprende además uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I.

8. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única en la que tal forma de dosis única comprende entre 5 mg y 250 mg del compuesto I y uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I, en la que el compuesto I tiene la fórmula

15



- 20 9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en moduladores de la ruta de sensibilización a la insulina, compuestos que influyen en una producción de glucosa hepática desregulada, potenciadores de la sensibilidad a la insulina y potenciadores de la secreción de insulina.

- 25 10. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa, inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, antagonistas de receptores de glucagón, inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinas, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa, inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciamiento gástrico, insulina y antagonistas α_2 -adrenérgicos.

30

- 35 11. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de GSK-3, agonistas del receptor X retinoide, agonistas de beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidindionas antidiabéticas, agonistas de PPAR gamma tipo no gliatazona, agonistas duales de PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos que contienen vanadio antidiabético y biguanidas.

- 40 12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-

metil}-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-bencil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil]tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidin-2,4-diona y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende metformina, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende un derivado de sulfonilurea.

15. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en glixoxepida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

16. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en hormonas incretinas o miméticos de las mismas, antagonistas de receptores de imidazolina de células beta, y secretagogos de insulina de acción corta.

17. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende insulina.

18. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más agonistas de GLP-1.

19. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende exenatida.

20. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en repaglinida, mitigliinida, y nateglinida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más inhibidores de la alfa-glucosidasa.

22. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste en acarbosa, voglibosa y miglitol, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

23. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende rosiglitazona, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende pioglitazona, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que tal forma de dosis única comprende metformina y pioglitazona, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

26. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 24 y 25, en la que la pioglitazona comprende HCl de pioglitazona.

27. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la que tal forma de dosis única está adaptada para administración por vía oral.

28. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la que tal forma de dosis única es una formulación sólida adaptada para administración por vía oral.

29. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la que tal forma de dosis

única es un comprimido o cápsula adaptado para administración por vía oral.

30. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la que tal forma de dosis única comprende una formulación de liberación prolongada adaptada para administración por vía oral.

5 31. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que el compuesto I está presente en la composición farmacéutica como una base libre.

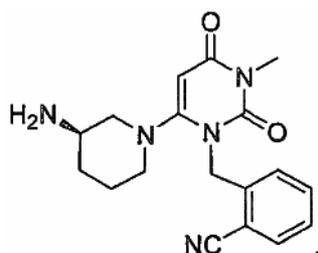
10 32. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal farmacéuticamente aceptable.

33. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal de benzoato.

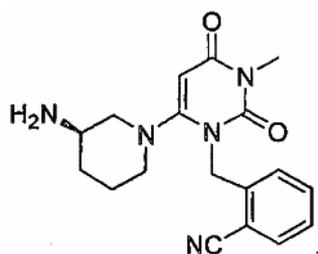
15 34. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal de toluenosulfonato.

35. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal de ácido clorhídrico.

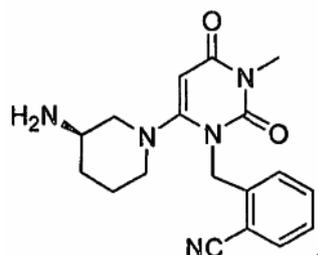
20 36. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única en la que tal forma de dosis única comprende entre 5 mg y 250 mg del compuesto I, en la que el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal de benzoato y tiene la fórmula



25 37. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única en la que tal forma de dosis única comprende entre 5 mg y 250 mg del compuesto I, en la que el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal de toluenosulfonato y tiene la fórmula



35 38. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis única en la que tal forma de dosis única comprende entre 5 mg y 250 mg del compuesto I, en la que el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal de ácido clorhídrico y tiene la fórmula



40 39. Un kit que comprende:
múltiples dosis de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-38; e

instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado de enfermedad para el que la composición farmacéutica va a administrarse, información de almacenamiento para la composición farmacéutica, información de dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar la composición farmacéutica.

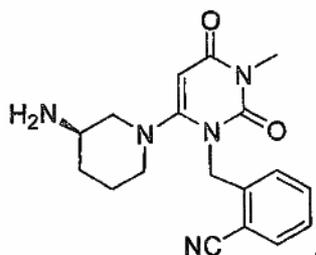
40. Un artículo de fabricación que comprende:

múltiples dosis de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-38; y materiales de envasado.

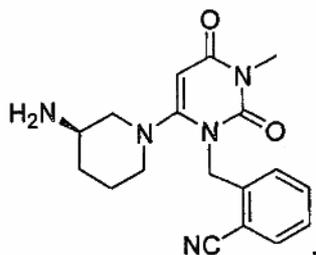
41. Un artículo de fabricación según la reivindicación 40, en el que el material de envasado comprende un recipiente para alojar las múltiples dosis de la composición farmacéutica.

42. Un artículo de fabricación según la reivindicación 41, en el que el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado de enfermedad para el que el compuesto va a administrarse, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición.

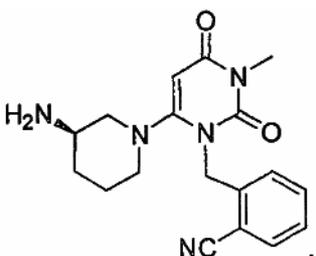
43. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-38 en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I para la fabricación de un producto farmacéutico para tratar diabetes de tipo II, en la que el compuesto I tiene la fórmula



44. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-38 para la fabricación de un producto farmacéutico que comprende una combinación del compuesto I y uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I para tratar diabetes de tipo II, en la que el compuesto I tiene la fórmula

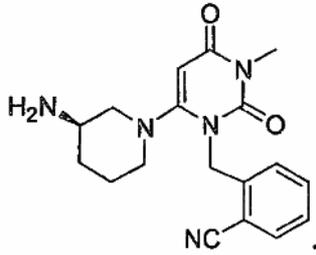


45. Uso de uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I para la fabricación de un producto farmacéutico que comprende una combinación de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-38 y uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I para tratar diabetes de tipo II, en la que el compuesto I tiene la fórmula

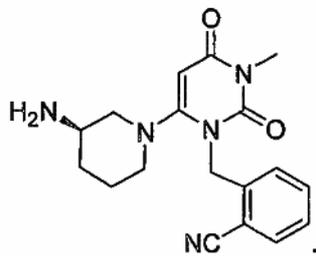


46. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-38 en combinación con

uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I para la fabricación de un producto farmacéutico para tratar diabetes de tipo I, en la que el compuesto I tiene la fórmula



- 5 47. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-38 para la fabricación de un producto farmacéutico que comprende una combinación del compuesto I y uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I para tratar diabetes de tipo I, en la que el compuesto I tiene la fórmula



- 10 48. Uso de uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I para la fabricación de un producto farmacéutico que comprende una combinación de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-38 y uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I para tratar diabetes de tipo I, en la que el compuesto I tiene la fórmula

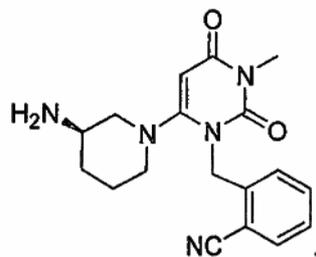


FIGURA 1

*Análisis de concentraciones de glucosa en plasma
postprandial a las 4 horas tras el desayuno (Día 1 a Día 14)*

Momento	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 15)	Todos los activos (N = 45)
Día -1					
n	11	15	14	15	44
Media (DE)	230,7 (68,57)	235,7 (83,67)	210,6 (52,07)	254,3 (69,57)	234,1 (70,70)
Mín, máx	133,6, 357,5	137,2, 371,6	138,6, 301,5	157,5, 385,7	137,2, 385,7
Día 14 Real					
n	11	15	14	13	42
Media (DE)	238,9 (81,95)	203,2 (82,61)	173,5 (44,32)	198,6 (58,30)	191,8 (64,22)
Mín, máx	149,7, 351,5	100,6, 368,6	115,5, 251,7	131,8, 340,7	100,6, 368,6
Día 14 Cambio desde el nivel inicial					
n	11	15	14	13	42
Media (DE)	8,2 (49,20)	-32,5 (22,26)	-37,2 (36,55)	-65,6 (41,85)	-44,3 (36,30)
Mín, máx	-65,0, 83,6	-72,7, 11,2	-120,3, 19,5	-172,7, -12,3	-172,7, 19,5
Diferencia en Cambio de Nivel inicial de Placebo					
Media LS (DE)	-	-39,9 (14,42)	-48,6 (14,71)	-68,3 (15,08)	-52,3 (12,31)
Valor de P	-	0,008	0,002	<0,001	<0,001
Valor de P					

Nota: Unidades son mg/dl

Media LS = Mínimos cuadrados de ANCOVA con el valor Día -1 como covariable. El modelo incluye efectos para el tratamiento, la covariable del nivel inicial e interacción entre la covariable del tratamiento y del nivel inicial.

¹ Los valores de P son del modelo de ANCOVA, contraste de dosis activa frente a placebo, sin ajuste de múltiples comparaciones

² Los valores de P son del modelo de ANCOVA, contraste de todos los activos frente a placebo

FIGURA 2

Análisis de hemoglobina glucosilada (HbA1c)

Momento	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	Todos los activos (N = 45)
Día -7					
n	11	15	14	15	44
Media (DE)	7,74 (0,692)	7,87 (1,750)	7,65 (1,208)	8,01 (1,398)	7,85 (1,448)
Mín, máx	6,6, 8,7	6,3, 11,1	6,5, 10,0	6,7, 10,9	6,3, 11,1
Día 15 Real					
n	11	14	14	13	41
Media (DE)	7,79 (0,991)	7,76 (1,728)	7,25 (1,145)	7,82 (1,438)	7,60 (1,444)
Mín, máx	5,9, 9,1	6,1, 11,1	5,6, 9,8	6,5, 10,9	5,6, 11,1
Día 15 Cambio desde el nivel inicial					
n	11	14	14	13	41
Media (DE)	0,05 (0,364)	-0,22 (0,316)	-0,40 (0,302)	-0,28 (0,292)	-0,30 (0,306)
Mín, máx	-0,8, 0,4	-1,0, 0,4	-1,0, 0,0	-0,8, 0,1	-1,0, 0,4
Diferencia en Cambio de Nivel inicial de Placebo					
Media LS (DE)	-	-0,27 (0,129)	-0,45 (0,128)	-0,32 (0,131)	-0,35 (0,108)
Valor de P	-	0,044	<0,001	0,018	0,002

Nota: Unidades son %

Media LS = Mínimos cuadrados de ANCOVA con el valor Día 7 como covariable. El modelo incluye efectos para el tratamiento, la covariable del nivel inicial e interacción entre la covariable del tratamiento y del nivel inicial.

¹ Los valores de P son del modelo de ANCOVA, contraste de dosis activa frente a placebo, sin ajuste de múltiples comparaciones

² Los valores de P son del modelo de ANCOVA, contraste de todos los activos frente a placebo

FIGURA 3

Análisis de fructosamina en ayunas

Momento	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	Todos los activos (N = 45)
Día -7					
n	11	15	14	15	44
Media (DE)	313,8 (49,47)	300,1 (73,58)	289,6 (47,37)	324,9 (73,90)	305,2 (66,66)
Mín, máx	247, 392	207, 420	212, 360	225, 463	207, 463
Día 15 Real					
n	11	14	14	13	41
Media (DE)	328,8 (68,27)	310,7 (76,04)	263,9 (42,05)	312,6 (68,13)	295,3 (66,12)
Mín, máx	239, 459	208, 443	165, 351	233, 481	165, 481
Día 15 Cambio desde el nivel inicial					
n	11	14	14	13	41
Media (DE)	15,0 (22,78)	6,3 (39,42)	-25,6 (28,35)	-19,9 (26,38)	-12,9 (34,29)
Mín, máx	-10, 67	-76, 79	-83, 9	-74, 18	-83, 79
Diferencia en Cambio de Nivel inicial de Placebo					
Media LS (DE)	—	-9,6 (12,15)	-42,9 (12,24)	-33,2 (12,40)	-28,6 (10,23)
Valor de P	—	0,433	0,001	0,010	
Valor de P					0,008

Nota: Unidades son micromoles/l

Media LS = Mínimos cuadrados de ANCOVA con el valor Día -7 como covariable. El modelo incluye efectos para el tratamiento, la covariable del nivel inicial e interacción entre la covariable del tratamiento y del nivel inicial.

¹ Los valores de P son del modelo de ANCOVA, contraste de dosis activa frente a placebo, sin ajuste de múltiples comparaciones

² Los valores de P son del modelo de ANCOVA, contraste de todos los activos frente a placebo

FIGURA 4

Inhibición de DPP-IV después de la administración oral única diaria del Compuesto I durante 14 días en una población de pacientes con diabetes de tipo II recientemente diagnosticada

